

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 409/04, 409/08, 409/14, 333/20, 405/14, 405/08, A61K 31/445, 31/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 98/55478 (43) Date de publication internationale: 10 décembre 1998 (10.12.98)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01108 (22) Date de dépôt international: 2 juin 1998 (02.06.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/06777 3 juin 1997 (03.06.97) FR 97/08639 8 juillet 1997 (08.07.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): KAMENKA, Jean-Marc [FR/FR]; 19, avenue du Château d'O, F-34090 Montpellier (FR). HAMON, Jacques [FR/FR]; 6, allée du Bellay, F-91400 Orsay (FR). VIGNON, Jacques [FR/FR]; 23, rue du Vaccares, F-34080 Montpellier (FR). (74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.A.F., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: NOVEL PHENCYCLIDINE DERIVATIVES, PREPARATION METHODS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME (54) Titre: NOUVEAUX DERIVÉS DE PHENCYCLIDINES, DES PROCEDES POUR LEUR PREPARATION ET DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT (57) Abstract The invention concerns novel phenacyclidine derivatives with selective affinity for low affinity receptors, methods for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use as protective agents for central or peripheral nervous system cells against acute or chronic degeneration, or as anticonvulsant. (57) Abrégé La présente invention concerne de nouveaux dérivés de phencyclidines possédant une affinité sélective pour les récepteurs de basse affinité, des procédés pour leur préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation notamment en tant qu'agent protecteur des cellules du système nerveux central ou périphérique contre les dégénérescences aiguës ou chroniques, ou comme agent anticonvulsivant.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

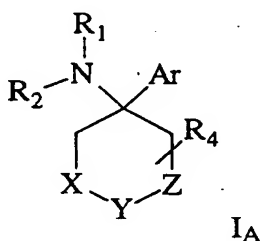
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

**Nouveaux dérivés de phencyclidines,
des procédés pour leur préparation
et des compositions pharmaceutiques les contenant**

La [N-(1-phénylcyclohexyl)pipéridine (ou PCP), développée comme agent anesthésique puis retirée en raison d'effets psychotropes trop importants, n'est plus aujourd'hui qu'un outil pharmacologique, intéressant au moins par l'intermédiaire de ses dérivés ou analogues. L'un des dérivés, la N-(1-(2-thiényl)cyclohexyl)pipéridine (ou TCP), est, sous sa forme tritiée, un ligand très utilisé comme marqueur du récepteur PCP. Des études *in vitro* et *in vivo* de la liaison $[^3\text{H}]\text{TCP}$ au récepteur de la PCP ont révélé l'existence d'un second type de liaison correspondant à des sites PCP dits de basse affinité comparativement aux premiers sites dits de haute affinité (Brain Res., 378, 133-141 (1986)).

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de phencyclidines possédant une affinité sélective pour les récepteurs de basse affinité, des procédés pour leur préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation notamment en tant qu'agent protecteur des cellules du système nerveux central ou périphérique contre les dégénérescences aiguës ou chroniques, ou comme agent anticonvulsivant.

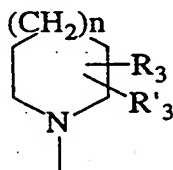
L'invention a ainsi pour objet les composés de formule I caractérisés en ce qu'ils répondent soit à la formule I_A



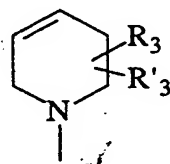
dans laquelle

Ar représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique, monocyclique à 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, hydroxyalkyle, ayant au plus 6 atomes de carbone ; carboxy libre estérifié ou salifié ; cyano ; nitro ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, carboxy libre estérifié ou salifié, cyano, nitro ou bien R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



ou



dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et R_3 et R'_3 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, carboxy libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, hydroxyalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone ;

R_4 a la même signification que R_3 ou R'_3 ;

X , Y et Z sont tels que l'un au moins représente un atome de soufre ou d'oxygène et les autres représentent un radical méthylène,

à l'exception des composés dans lesquels R_3 , R'_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène et

1) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidine, Ar représente un radical phényle ou 2-thiényle et l'un de X , Y ou Z représente un atome d'oxygène,

2) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridine, Ar représente un radical phényle, thiényle et benzothiényl, Y représente un atome de soufre et X et Z représentent chacun un radical méthylène,

3) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridine, Ar représente un radical phényle, méthoxyphényle, benzothiényl et 2-thiényle, Y représente un atome d'oxygène et X et Z représentent chacun un radical méthylène,

4) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridine, Ar représente un radical phényle, méthoxyphényle ou 2-thiényle, l'un de X ou Z représente un atome d'oxygène, l'autre représente un radical méthylène et Y représente un radical méthylène,

5) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridine, Ar représente un radical phényle ou 2 thiényl, l'un de X ou Z représente un atome de soufre, l'autre représente un radical méthylène et Y représente un radical méthylène,

6) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidine, Ar représente un radical 2-thiényle, l'un de X ou Z représente un atome de soufre, l'autre représente un radical méthylène et Y représente un radical méthylène,

7) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical éthylamino ou pyrrolidine, Ar représente un radical phényle, Y représente un atome de soufre et X et Z représentent chacun un radical méthylène,

soit à l'une des formules suivantes :

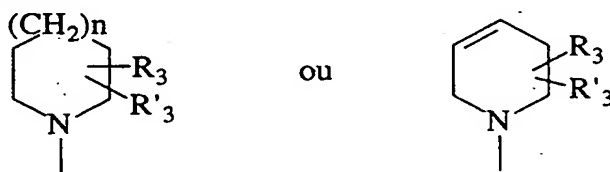
- N-[1-(2-thiényle)-cyclohexan-1-yl]-3-hydroxyméthyl-pipéridine,
- N-[1-(2-thiényle)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthyl pipéridine,
- N-[1-(2-benzothiophényle)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthyl pipéridine,
- N-éthyl-1-(2-thiényle)-cyclohexylamine ou
- N-[1-(2-furyl)-cyclohexan-1-yl] pipéridine,

lesdits composés de formule I étant sous toutes les formes isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule I.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule générale I_A telle que définie ci-dessus dans laquelle

Ar représente un radical aryle hétérocyclique monocyclique à 5 chaînons ou constitué de deux cycles condensés et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles ou alkényles identiques ou différents ;

R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone ou bien R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



dans lequel n est égal à 1 et R_3 et R'_3 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, alkyle ou hydroxyalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halogène représente un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

L'expression alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone représente un radical alkyle linéaire ou ramifié tel que le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle.

5 Parmi les radicaux alkényle, on peut citer les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés tels que vinyle, allyle, 1-propenyle, butényle, pentynyle ou hexynyle.

Parmi les radicaux alkynyle, on peut citer les radicaux éthyne, propargyle, butynyle, pentynyle ou hexynyle. Le radical alkoxy, linéaire ou ramifiés, désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus. On préfère les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy ou butoxy.

10 Le radical alkylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthylthio ou éthylthio.

Le radical haloalkyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus et est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes tel que défini ci-dessus comme, par exemple, bromoéthyle, trifluorométhyle, trifluoroéthyle ou encore
15 pentafluoroéthyle.

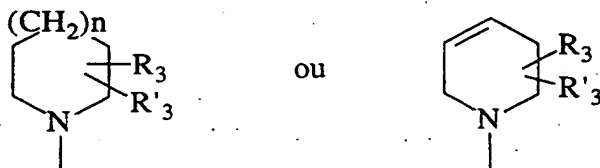
Le radical hydroxyalkyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle.

Le radical aryle peut être carbocyclique ou hétérocyclique. Le radical aryle hétérocyclique peut renfermer un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les
20 atomes d'oxygène, d'azote et de soufre. Comme exemple de radical aryle, carbocyclique ou hétérocyclique, on peut citer les radicaux phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, thiazolyle, diazolyle, oxadiazolyle, benzothiényne, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle ou indolyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule générale I_A telle que
25 définie ci-dessus dans laquelle

Ar représente le radical thiényle, furyle, benzothiényne, benzofuryle et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthyle, éthyle, propyle ou allyle ;

R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



30 dans lequel n est égal à 1 et R₃ et R'₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, méthyle ou éthyle.

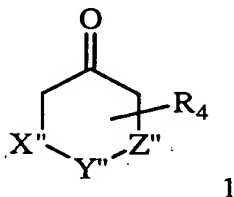
Plus particulièrement, l'invention a pour objet les composés de formule I_A décrits ci-après dans les exemples, en particulier les composés répondant aux formules suivantes :

- N-[4-(2-thiényl)-3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine;
- N-[4-(2-thiényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine ;
- 5 - N-[4-(2-benzothiophényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine ;
- N-[4-(2-furyl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(2-benzofuranyl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(5-méthyl-thiophen-2-yl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(4-méthyl-thiophen-2-yl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- 10 - N-[4-(2-thiényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-hydroxy pipéridine ;
- N-[4-(2-thiényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-4-hydroxy pipéridine

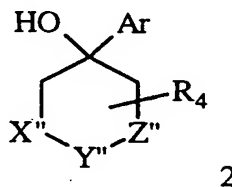
sous toutes les formes isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés.

- 15 L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend

- la réaction d'un composé de formule 1

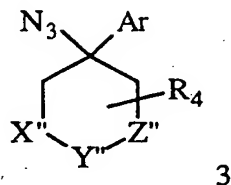


- 20 dans laquelle X'', Y'', Z'' représentent un atome de soufre ou d'oxygène ou un radical méthylène, R₄ a la signification indiquée ci-dessus, avec un halogénure d'aryl magnésium de formule Hal-Ar-Mg dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ar a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé de formule 2



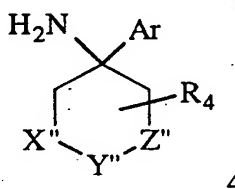
dans laquelle X'', Y'', Z'', Ar et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus,

- la transformation du radical hydroxyle de l'alcool de formule 2 ainsi obtenu, en azide de formule 3



dans laquelle X'', Y'', Z'', Ar et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus,

5 - puis la réduction de l'azide de formule 3 en amine primaire de formule 4



dans laquelle X'', Y'', Z'', Ar et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus,

- et enfin, si le composé de formule I souhaité est tel que au moins un des radicaux R₁ ou R₂ est différent de l'atome d'hydrogène ou bien R₁ et R₂ forment un cycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, le traitement de ce composé de formule 4 pour obtenir le composé de formule I que l'on transforme si désiré en sel.

Dans ce procédé de préparation, la première étape qui consiste en l'obtention du composé de formule 2, est une réaction classique de Grignard dont les conditions de mise en œuvre sont connues de l'homme de l'art.

15 La deuxième étape permet d'accéder à l'azide 3 à partir de l'alcool 2. La réaction a lieu en présence d'un excès d'agent organique protonant tel que l'acide trichloroacétique, d'un azidure alcalin dans un solvant aprotique polaire. De préférence, la réaction a lieu en présence d'un excès d'acide trichloroacétique et d'azidure de sodium dans le chloroforme.

20 Pour la réduction des azides de formule 3 en amine primaire 4, les méthodes classiques connues de l'homme de l'art pour la réduction des azides peuvent être mises en œuvre. On peut ainsi effectuer la réduction en utilisant, par exemple, le nickel de Raney dans de l'isopropanol à 60°C ou l'hydruire d'aluminium lithium dans du diéthyléther ou du tétrahydrofurane

25 Si dans le composé de formule I souhaité, R₁ et R₂ forment un cycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, la quatrième étape est alors une cyclisation ; elle est obtenue en faisant

réagir, dans un solvant polaire, en milieu alcalin, le composé de formule 4 avec le composé approprié de formule $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_n-(\text{CH}_2)_2-\text{Hal}$ ou $\text{Hal}-(\text{CH}_2)-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{Hal}$ de structure cis, substitué par les radicaux R_3 et R'_3 , et dans lequel n , R_3 et R'_3 ont la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène. Les conditions

5 alcalines permettent de piéger l'acide formé et peuvent être obtenues en utilisant, par exemple, du carbonate de potassium. Le solvant polaire utilisé peut être choisi parmi le méthanol, l'acétone, l'hexaméthylphosphoramide ou le sulfolane et de préférence l'hexaméthylphosphoramide.

L'amine primaire de formule 4 correspond donc au composé de formule I dans laquelle R_1 et R_2 représentent l'atome d'hydrogène. Si dans le composé de formule I souhaité, R_1 et R_2

10 sont identiques ou différents et au moins un des deux ne représente pas l'atome d'hydrogène, alors le composé de formule I est une amine secondaire ou tertiaire suivant les valeurs de R_1 et R_2 ; ces amines peuvent être obtenues à partir de l'amine primaire correspondante de formule 4 selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

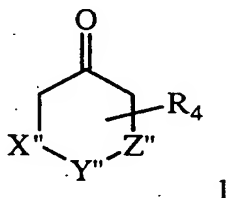
15 Ainsi, par exemple, pour la préparation du composé de formule I dans laquelle l'un des radicaux R_1 ou R_2 représente l'atome d'hydrogène et l'autre un radical alkyle, on fait réagir l'amine primaire correspondante de formule 4 avec l'anhydride d'acide approprié puis on réduit l'amide obtenue avec, par exemple, LiAlH_4 .

Les différentes formes isomères, énantiomères et diastéréoisomères peuvent être obtenues

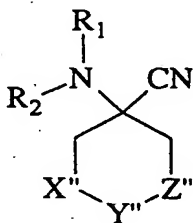
20 par dédoublement soit du produit de départ soit du produit final selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, les deux diastéréoisomères peuvent être séparés au stade final par simple chromatographie. Cette séparation peut également être effectuée après l'obtention des composés de formule 4. La résolution peut également être effectuée par l'emploi d'acides optiquement actifs tels que les acides tartriques ou mandéliques.

25 L'invention a également pour objet un autre procédé de préparation des composés de formule générale I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend

- la réaction d'un composé de formule 1



dans laquelle X'', Y'', Z'' et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus, en milieu anhydre, avec un composé de formule R₁R₂NH dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus, et un composé donneur d'ions cyanures, pour obtenir le composé de formule 5



5 dans laquelle X'', Y'', Z'', R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus, et

- la réaction du composé de formule 5 ainsi obtenu, avec un halogénure d'aryl magnésium de formule Hal-Ar-Mg dans laquelle Ar a la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir le composé de formule I selon l'invention.

10 Dans ce second procédé de préparation, la réaction d'obtention du composé de formule 5 peut être mise en œuvre en présence d'acétone cyanhydrine comme donneur d'ions cyanures ; comme agent déshydratant du milieu, on peut utiliser, par exemple, le sulfate de magnésium anhydre. La réaction est de préférence mise en œuvre dans un solvant basique polaire tel que acétamide, méthylacétamide, diméthylacétamide, acétylpipéridine ou pipéridine, et de préférence la diméthylacétamide ou la pipéridine.

15 La deuxième étape de ce second procédé de préparation est une réaction de Bruylants (P. Bruylants, Bull. Soc. Chim. Belg., 33, 467 (1924) ; P. Bruylants, A. Castille, Bull. Soc. Chim. Belg., 34, 261-284 (1925)). Sur un plan expérimental, cette réaction est stéréospécifique et conduit à l'introduction du radical aryle en position équatoriale. Par conséquent, elle ne sera utilisée que pour la synthèse de composés de formule I ne possédant pas de stéréochimie particulière.

20 Compte tenu du manque de stéréospécificité de cette première réaction, cette voie de synthèse sera préférentiellement utilisée dans le cas où R₄ représente un atome d'hydrogène.

La salification éventuelle des composés de formule I est réalisée selon les méthodes usuelles indiquées ci-après dans la partie expérimentale.

25 Les composés de départ de formule 1 dans laquelle R₄ représente l'atome d'hydrogène et Y'' représente un atome de soufre ou d'oxygène ou un radical méthylène, sont des produits commerciaux. Les autres composés de départ de formule 1 dans laquelle R₄ représente l'atome d'hydrogène, peuvent être préparés selon le schéma décrit par T.E. Young (J. Org.

Chem., 38, 1562-1566 (1973)). Les composés de départ dans lesquels R₄ est différent de l'atome d'hydrogène, peuvent être obtenus à partir des composés de formule 1 correspondant dans lesquels R₄ représente l'atome d'hydrogène, selon les méthodes de substitution connues de l'homme de l'art.

- 5 Les composés de la présente invention possèdent une très bonne affinité et sélectivité pour un nouveau type de sites de basse affinité. L'action sur ces sites inhibe la neurotoxicité induite par le glutamate responsable de certaines conséquences pathologiques telles les dégénérescences aiguës ou chroniques des cellules du système nerveux central ou périphérique. Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans
- 10 différentes applications thérapeutiques.

Ainsi les composés de la présente invention peuvent être utilisés pour protéger les cellules du système nerveux central ou périphérique contre les dégénérescences aiguës induites par des accidents tels que traumatisme, ischémie ou action d'agents neurotoxiques, endogènes et exogènes, directement ou par l'intermédiaire de mécanismes secondaires.

- 15 Les composés peuvent également être utilisés pour protéger les cellules du système nerveux central ou périphérique contre les dégénérescences chroniques induites par des maladies et processus neurodégénératifs de type vieillissement pathologique, démences, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique. Ils peuvent également être utilisés comme anticonvulsivants ou antidépresseurs ou bien pour stimuler la vigilance,
- 20 pour traiter les états de dépendance à différentes substances tels que les toxicomanogènes.

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

- Ces propriétés rendent les composés de formule I aptes à une utilisation pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule I
- 25 telle que définie ci-dessus, sous toutes les formes isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits composés de formule I, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

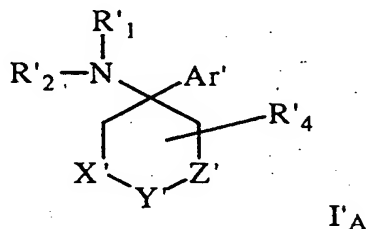
- 30 L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention ou un sel additif d'acide ou de base pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable. La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent

être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

- Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrée par intraveineuse. Les compositions selon l'invention peuvent également être administrées par d'autres voies classiques telles que l'administration orale.

L'invention a également pour objet l'utilisation des composés de formule I' caractérisé en ce qu'ils répondent

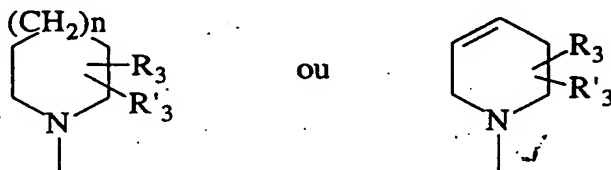
- soit à la formule I'A



dans laquelle

- Ar' représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique, monocyclique à 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, hydroxyalkyle, ayant au plus 6 atomes de carbone ; carboxy libre estérifié ou salifié ; cyano ; nitro ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

R'₁ et R'₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, carboxy libre estérifié ou salifié, cyano, nitro ou bien R'₁ et R'₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et R₃ et R'₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, carboxy libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, hydroxyalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone ;

R'₄ a la même signification que R₃ ou R'₃ ;

X', Y' et Z' sont tels que l'un au moins représente un atome de soufre ou d'oxygène ou un radical méthylène et les autres représentent un radical méthylène,

soit à l'une des formules suivantes :

- N-[1-(2-thiényle)-cyclohexan-1-yl]-3-hydroxyméthyl-pipéridine,
- N-[1-(2-thiényle)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthyl pipéridine,
- N-[1-(2-benzothiophényle)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthyl pipéridine ou
- N-éthyl-1-(2-thiényle)-cyclohexylamine,
- N-[1-(2-furyl)-cyclohexan-1-yl] pipéridine,
- N-[1-(2-thiényle)-cyclohexan-1-yl]-3-méthyl-pipéridine,

lesdits composés de formule I' étant sous toutes les formes isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que l'utilisation des sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule I',

pour la préparation de médicaments destinés à protéger les cellules du système nerveux central ou périphérique contre les dégénérescences aiguës induites par des accidents tels que traumatisme, ischémie ou action d'agents neurotoxiques, endogènes ou exogènes, directement ou par l'intermédiaire de mécanismes secondaires.

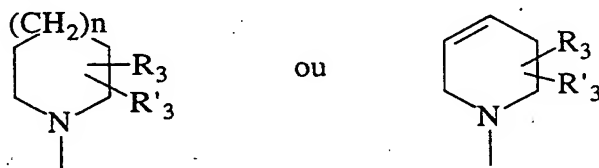
L'invention concerne également l'utilisation des composés de formule I' telle que définie ci-dessus, pour la préparation de médicaments destinés à protéger les cellules du système nerveux central ou périphérique contre les dégénérescences chroniques induites par des

- maladies ou les processus neurodégénératifs de type vieillissement pathologique, démences, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose amyotrophique, ainsi que de médicaments anticonvulsivants ou antidépresseurs ou bien de médicaments pour stimuler la vigilance, pour traiter les états de dépendance à différentes substances tels que les
- 5 toxicomanogènes comme la cocaïne.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés de formule I_A telle que définie ci-dessus dans laquelle

- Ar' représente un radical aryle hétérocyclique monocyclique à 5 chaînons ou constitué de deux cycles condensés et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles ou
- 10 alkenyles identiques ou différents ;

R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical

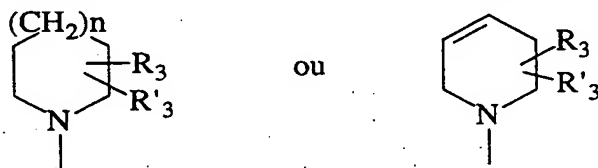


- dans lequel n est égal à 1 et R₃ et R'₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, alkyle ou hydroxyalkyle ayant au plus 6 atomes de
- 15 carbone,
- pour la préparation de médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne plus particulièrement également l'utilisation des composés de formule I_A telle que définie ci-dessus dans laquelle

- 20 Ar' représente le radical thiényle, furyle, benzothiényne, benzofuryle et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthyle, éthyle, propyle ou allyle ;

R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



- dans lequel n est égal à 1 et R₃ et R'₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, méthyle ou éthyle,
- 25 pour la préparation de médicaments tels que définis ci-dessus.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet l'utilisation des composés de formule I'A répondant aux formules suivantes :

- N-[4-(2-thiényle)-3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine;
- N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine ;
- 5 - N-[4-(2-benzothiophényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine ;
- N-[4-(2-furyl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(2-benzofuranyl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(5-méthyl-thiophen-2-yl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(4-méthyl-thiophen-2-yl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- 10 - N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-hydroxy pipéridine ;
- N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-4-hydroxy pipéridine
- N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl] pipéridine
- N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-pyran-4-yl] pipéridine
- N-[3-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-3-yl] pipéridine,

15 pour la préparation de médicaments tels que définis ci-dessus.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Exemple 1 N-[4-(2-thiényle)-3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl] 20 pipéridine

Etape 1 a : 3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-one

Dans un tricol de 250 ml, on introduit sous azote de la diisopropylamine (8,4 ml, 60 mmole) et 74 ml de THF. On coule goutte à goutte du nBuLi (37,5 ml, 60 mmole) et agite une demi-heure supplémentaire à 25°C. La solution de diisopropylamide lithium
25 (0,5 M) obtenue est refroidie à -80 °C. On ajoute lentement la tétrahydro-4H-thiopyran-4-one (6,96 g, 60 mmole). Après une demi-heure, on ajoute de l'iodure de méthyle (5,6 ml, 90 mmole) et laisse la température remonter à 25 °C. Après cinq heures d'agitation, on ajoute une solution de bicarbonate de sodium (5 %) saturée en sel, décante, sèche la phase organique sur sulfate de sodium et concentre à sec. L'huile orangée obtenue
30 est chromatographiée sur silice en éluant avec un mélange EP/AcOEt 90/10. On obtient ainsi une huile incolore (3,2 g).

RMN ¹H : 2,8 (m, 3H) ; 2,4 (m, 4H) ; 0,95 (d, 3H, J=6,1 Hz).

RMN ¹³C : 209,52 (C4) ; 47,20 (C3) ; 43,45 (C5) ; 30,07 (C2) ; 30,38 (C6) ; 14,41 (CH₃).

Etape 1. b : 4-(2-thiénnyl)-3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-ols

On prépare sous azote du bromure de 2-thiénylmagnésien à partir de magnésium (0,9 g, 37,2 mmole), de 2-bromo-thiophène (6,1 g, 37,2 mmole) et de 100 ml d'éther anhydre. On chauffe à 45 °C pendant 3 heures puis on ajoute à température ambiante la 3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-one (4,2 g, 33 mmole) dissous dans de l'éther (50 ml). On chauffe le milieu réactionnel 16 heures au reflux. Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl . On agite une demi-heure afin de détruire le complexe magnésium, on décante et extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3x50 ml) que l'on neutralise ensuite par NH_4OH (25 %). Après extraction à l'éther (3x50 ml), on lave les phases organiques réunies à l'eau jusqu'à neutralité, sèche sur Na_2SO_4 , filtre et concentre à sec. L'huile verte obtenue (7,6 g) est chromatographiée sur silice en éluant avec un mélange EP/EA (90/10). On obtient ainsi une huile limpide.

Rf (silice, éluant EP/EA 60/40) : 0,4

GC/MS (90-250°C (10°C/min)): Tr = 14,40 min (diastéréoisomère majoritaire : 87 %)

Tr = 14,71 min (diastéréoisomère minoritaire : 13 %)

RMN ^{13}C : diastéréoisomère majoritaire : 153,65 (C2') ; 126,88-121,80 (C3' à C5') ; 74,52 (C4) ; 43,33 (C5) ; 42,68 (C3) ; 30,67 (C2) ; 23,89 (C6) ; 15,86 (CH_3).

diastéréoisomère minoritaire : 153,0 (C2') ; 126,43-122,98 (C3' à C5') ; 73,33 (C4) ; 40,25 (C3) ; 33,84 (C5) ; 30,17 (C2) ; 23,89 (C6) ; 15,04 (CH_3).

Etape 1. c : 4-(2-thiénnyl)-3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl-azides

L'acide trichloracétique (15,1 g, 92,4 mmole) est dissous dans le chloroforme (100 ml). On ajoute l'azidure de sodium (4 g, 61,7 mmole) et l'on refroidit le milieu à 10 °C. On coule goutte à goutte les alcools diastéréoisomères obtenues selon l'étape précédente (6,6 g, 30,8 mmole) dissous dans le chloroforme (50 ml). Le milieu réactionnel est agité 72 heures en maintenant la température à 10-12 °C. On ajoute alors une solution d'ammoniaque (10 %) jusqu'à neutralisation, puis on extrait la phase aqueuse au dichlorométhane (3x100 ml). On lave la phase organique à l'eau (200 ml), sèche sur Na_2SO_4 et concentre à sec. On obtient ainsi une huile brune (6,8 g) que l'on utilise par la suite sans purification supplémentaire.

Rf (silice, éluant EP/EA 60/40) : 0,37

GC/MS (60-250°C (10°C/min)): Tr = 18,31 min (diastéréoisomère majoritaire : 72 %)

Tr = 18,08 min (diastéréoisomère minoritaire : 28 %)

Etape 1. d : 4-(2-thiényl)-3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl-amines

5 Dans un tricol de 100 ml, on introduit l'hydruure d'aluminium lithium (0,87 g, 23 mmole) dans le THF à 0°C. On coule goutte à goutte le mélange des azides obtenues à l'étape précédente (5,5 g, 23 mmole) dissous dans 30 ml de THF. Le milieu réactionnel est agité 24 heures à température ambiante. On ajoute très lentement le minimum d'ammoniaque (10 %) afin de détruire l'excès de LiAlH_4 . On filtre sur célite, lave le précipité au dichlorométhane (300 ml) et concentre à sec. L'huile brune obtenue est reprise dans l'éther et extraite avec une solution d'HCl (10 %) (3x100 ml). La phase aqueuse est alors

10 neutralisée avec de l'ammoniaque (20 %) et extraite à l'éther (3x100 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 et concentrée à sec. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange EP/EA 50/50. On obtient ainsi une huile incolore (3,7 g).

15 Rf (silice, éluant EP/EA 60/40) : 0,20 (majoritaire) et 0,25 (minoritaire).

GC/MS (90-250°C (10°C/min)): Tr = 24,15 min (diastéréoisomère majoritaire : 62,5 %)

Tr = 23,77 min (diastéréoisomère minoritaire : 37,5 %)

RMN ^{13}C (majoritaire) : 155,11 ($\text{C2}'$) ; 125,99-121,94 ($\text{C3}'$ à $\text{C5}'$) ; 54,80 (C4) ; 40,72 (C3) ; 34,51 (C5) ; 30,66 (C2) ; 23,44 (C6) ; 15,34 (CH_3).

20 RMN ^{13}C (minoritaire) : 156,60 ($\text{C2}'$) ; 126,41-121,26 ($\text{C3}'$ à $\text{C5}'$) ; 55,84 (C4) ; 43,92 (C5) ; 42,40 (C3) ; 30,04 (C2) ; 23,35 (C6) ; 15,97 (CH_3).

Etape 1. e : N-[4-(2-thiényl)-3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]pipéridines

Le mélange d'amines de l'étape 1d ci-dessus (4,5 g, 21 mmoles) est dissous dans le HMPT (50 ml). On ajoute le carbonate de potassium (5,8 g, 42 mmoles) et le 1,5-dibromopentane (3,6 ml, 26,2 mmoles). Le milieu est agité sous azote à 60 °C pendant 48 heures. Après refroidissement, on verse cette solution sur de l'eau (200 ml) et extrait à l'éther (3x100 ml). On effectue comme précédemment un lavage acido-basique, extrait à nouveau à l'éther, lave la phase étherée à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et concentre à sec. L'huile jaune

25 obtenue (6,2 g) est purifiée par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange EP/EA

30

(90/10). On obtient ainsi séparément les deux diastéréoisomères : le majoritaire (2 g, 34 %) et le minoritaire (0,7 g, 12 %), tous les deux sous forme de solide blanc.

Rf (silice, éluant EP/AP 90/10): 0,6 (trans), 0,4 (cis)

CPV : Tr (majoritaire) = 18,15 min et Tr (racémique) = 19,75 min

5 Tr (minoritaire) = 18,46 min et Tr (racémique) = 18,95 min

RMN ^{13}C (majoritaire) : 145,88 (C2') ; 125,80-122,41 (C3' à C5') ; 61,51 (C4) ; 45,96 (C α) ; 33,26 (C3) ; 29,47 (C5) ; 28,38 (C2) ; 26,90 (C β) ; 25,03 (C6) ; 22,93 (C γ) ; 15,10 (CH $_3$).

10 RMN ^{13}C (minoritaire) : 142,70 (C2') ; 126,23-122,76 (C3' à C5') ; 62,08 (C4) ; 45,59 (C α) ; 33,55 (C3) ; 32,88 (C5) ; 30,64 (C2) ; 26,87 (C β) ; 25,38 (C6) ; 25,03 (C γ) ; 13,41 (CH $_3$).

Exemple 2 (\pm)-N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine

Etape 2 a : 4-(3-méthyl-pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile

15 Dans un bicol de 250 ml, on introduit successivement le sulfate de magnésium (9,6 g, 80 mmoles), le DMA (2 g, 23 mmoles) la (\pm)-3-méthylpipéridine (4 g, 40 mmoles), la tétrahydro-4H-thiopyran-4-one (2,3 g, 20 mmoles) et l'acétone cyanhydrine (1,7 g, 20 mmoles). Le milieu réactionnel est agité 48 heures à 45°C. Après refroidissement à température ambiante, le mélange pâteux obtenu est jeté sur de la glace (150 environ) et

20 agité pendant une demi-heure. On effectue alors une extraction à l'éther (3x80 ml), lave les phases organiques réunies à l'eau (100 ml), sèche sur Na $_2$ SO $_4$, filtre et concentre à sec. On obtient ainsi une huile brune (4,5 g, 20 mmoles) constituée d'un mélange de produit attendu avec environ 4 % de l'amino nitrile issu de l'acétone et de 7 % de tétrahydro-4H-thiopyran-4-one restant. Le produit est utilisé par la suite sans purification supplémentaire

25 RMN ^{13}C : 118,3 (CN) ; 59,43 (C4) ; 54,1 (C α) ; 46,42 (C α') ; 34,3 (C3*) ; 34,2 (C5*) ; 32,1 (C γ) ; 30,9 ; 25,1 (C2-C6) ; 22,8 (C β') ; 19,3 (CH $_3$).

Etape 2 b : (\pm)-N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine

30 On prépare sous azote du bromure de 2-thiénylmagnésium à partir de magnésium en tournures (1 g, 40 mmoles), de 2-bromothiophène (6,52 g, 40 mmoles) et de 150 ml d'éther anhydre. On chauffe au reflux de l'éther pendant 3 heures puis on ajoute à température ambiante l'aminonitrile obtenue selon l'étape précédente (2,25 g, 10 mmoles).

On chauffe le milieu réactionnel 20 heures au reflux. Après le traitement habituel, on obtient une huile brune que l'on chromatographie sur 100 g d'alumine en éluant avec un mélange EP/EA (95/5). On obtient ainsi une huile incolore (1,6 g).

5 RMN ^{13}C : 146,6 (C2') ; 126,0-122,7 (C3' à C5') ; 58,2 (C4) ; 53,35 (C α) ; 45,5 (C α') ; 37,1 (C3*) ; 36,8 (C5*) ; 33,2 (C β') ; 31,8 (C β) ; 23,4 (C2-C6) ; 22,5 (C γ) ; 19,3 (CH₃).

Le chlorhydrate correspondant est préparé par traitement pendant 3 heures de la base dans de l'éther chlorhydrique. après filtration et rinçage abondamment à l'éther anhydre, on obtient une poudre blanche (1,42 g). Pf = 168°C

10 RMN ^{13}C : 134,5 (C2') ; 130,3-127,9 (C3' à C5') ; 68,9 (C4) ; 52,3 (C α) ; 46,2 (C α') ; 33,4 (C3*) ; 33,2 (C5*) ; 30,5 (C β') ; 28,2 (C β) ; 24,9 (C2-C6) ; 22,1 (C γ) ; 18,9 (CH₃).

Exemple 3 S-(-)-N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine

Etape 3 a : S-(+)-3-méthyl-pipéridine

15 On dissout à chaud de l'acide (+) mandélique (45,64 g, 0,3 mol) dans 300 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute sous agitation la 3-méthylpipéridine (29,8 g, 0,3 mol) et laisse la solution revenir à température ambiante. Après 24 heures, le sel obtenu est filtré et rincé avec un mélange EA/AcOEt (1/1) puis recristallisé 3 fois dans l'AcOEt. ON obtient ainsi le sel de la (S)-(+)-3-méthylpipéridine mandélate (22,7 g). Pf=120-122°C ; $\alpha_D = + 58,0^\circ$ (méthanol, c = 1,0).

20 On reprend ces cristaux dans 50 ml d'une solution aqueuse de soude à 25 % puis extrait la solution à l'éther (3x50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ puis concentrées. L'huile obtenue est distillée à pression atmosphérique pour donner un liquide incolore (7,1 g). Pf=92-97°C

RMN ^{13}C = 53,2 (C2) ; 45,1 (C6) ; 32,2 (C4) ; 30,6 (C3) ; 25,2 (C5) ; 18,0 (CH₃).

25 **Etape 3 b : S-4-(3-méthyl-pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile**

Le mode opératoire est identique à celui illustré à l'étape 2a, en utilisant la S-(-)-3-méthylpipéridine à la place de la (±)-3-méthylpipéridine.

Etape 3 c : S-(-)-N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine

30 Le mode opératoire est identique à celui illustré à l'étape 2b, en utilisant la S-4-(3-méthyl-pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile à la place de la (±)-4-(3-méthyl-

pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile. On obtient une huile incolore (1,8 g) qui cristallise au froid. $P_f = 53-55^{\circ}\text{C}$.

Le chlorhydrate est obtenu selon le mode opératoire décrit à l'étape 2b. $P_f = 169-171^{\circ}\text{C}$.

$\alpha_D = -10^{\circ}$ (méthanol, $c = 1,0$)

5 **Exemple 4 R-(+)-N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine**

Etape 4 a : R-(-)-3-méthyl-pipéridine

Les filtrats de cristallisation et de recristallisation des sels mandéliques de la S-(+)-3-méthyl-pipéridine de l'étape précédente 3a, sont réunies et traités avec 100 ml d'une solution aqueuse de soude (25 %). Après une demi-heure sous agitation, on extrait cette phase aqueuse à l'éther (4x50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (100 ml), séchées sur MgSO_4 puis concentrées. On obtient ainsi un liquide enrichi en R-(+)-3-méthylpipéridine, que l'on ajoute à 30 g d'acide (-) mandélique dissous dans 180 ml d'acétate d'éthyle à chaud. Après 24 heures, le sel obtenu est filtré et rincé avec un mélange EA/AcOEt (1/1) puis recristallisé 2 fois dans l'acétate d'éthyle. Le sel de la R-(-)-3-méthyl-pipéridine mandélate est obtenu sous forme de cristaux blancs (17 g).

$P_f = 121-123^{\circ}\text{C}$; $\alpha_D = -56,5^{\circ}$ (méthanol, $c = 1,0$)

On reprend ces cristaux dans 50 ml d'une solution aqueuse de soude à 25 % puis extrait la solution à l'éther (3x50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO_4 puis concentrées. L'huile obtenue est distillée à pression atmosphérique pour donner un liquide incolore (5,2 g).

Etape 4 b : R-4-(3-méthyl-pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile

Le mode opératoire est identique à celui illustré à l'étape 2a, en utilisant la R-(+)-3-méthylpipéridine à la place de la (\pm)-3-méthylpipéridine.

Etape 4 c : R-(+)-N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine

Le mode opératoire est identique à celui illustré à l'étape 2b, en utilisant la R-4-(3-méthyl-pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile à la place de la (\pm)-4-(3-méthyl-pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile. On obtient une huile incolore (1,65 g) qui cristallise au froid. $P_f = 54-56^{\circ}\text{C}$.

Le chlorhydrate est obtenu selon le mode opératoire décrit à l'étape 2b. Pf = 170-172°C.

$\alpha_D = +12^\circ$ (méthanol, c = 1,0)

Exemple 5 (\pm) -N-[4-(2-benzothiophényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine

- 5 On coule goutte à goutte du 4-(3-méthyl-pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile (2 g, 8,9 mmoles) dissous dans 50 ml d'éther anhydre sur une solution de bromure de 2-benzothiophénylmagnésium (44,7 mmoles). On chauffe au reflux de l'éther pendant 20 heures. Après le traitement habituel, on obtient une huile brune (1,7 g) que l'on chromatographie sur 60 g d'alumine en éluant avec un mélange EP/EA (95/5). On obtient
- 10 ainsi un solide blanc (1,2 g, 40 %).

Pf = 90-92 °C

RMN ^{13}C : 147,99 (C2') ; 139,19 (C7'a) ; 138,32 (C3'a) ; 123,90 à 119,96 (C3' à C7') ; 58,88 (C4) ; 53,45 (C α) ; 45,65 (C α') ; 36,78 (C3*) ; 36,52 (C5*) ; 33,17 (C β') ; 31,85 (C β) ; 26,14 (C γ) ; 23,52 (C2-C6) ; 19,77 (CH₃).

- 15 Le chlorhydrate correspondant est préparé. Pf = 160°C

RMN ^{13}C : 139,45 (C2') ; 138,63 (C7'a) ; 135,04 (C3'a) ; 127,89 à 121,86 (C3' à C7') ; 69,26 (C4) ; 52,75 (C α) ; 46,72 (C α') ; 33,48 (C3*) ; 33,29 (C5*) ; 30,57 (C β') ; 28,41 (C β) ; 25,06 (C2-C6) ; 22,21 (C γ) ; 18,92 (CH₃).

Exemple 6 R-(+)-N-[4-(2-benzothiophényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine

20

Le mode opératoire est identique à celui de l'exemple 5 en partant de R-4-(3-méthyl-pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile à la place du 4-(3-méthyl-pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile. Les mêmes quantités de réactifs sont utilisés. On obtient des cristaux incolores (1,85 g). Pf = 90-92° C .

- 25 Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

Pf = 158-165°C; $\alpha_D = +27,2^\circ$ (méthanol, c = 1,0)

Exemple 7 S-(-)-N-[4-(2-benzothiophényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine

- 30 Le mode opératoire est identique à celui de l'exemple 5 en partant de S-4-(3-méthyl-pipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile à la place du 4-(3-méthyl-pipéridino)-

tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile. Les mêmes quantités de réactifs sont utilisés. On obtient des cristaux incolores (1,2 g). Pf = 91-93° C

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

Pf = 162-168°C; $\alpha_D = -23,6^\circ$ (méthanol, c = 1,0).

5 **Exemple 8 N-[1-(2-thiényl)-cyclohexan-1-yl]-3-hydroxyméthyl-pipéridine**

Etape 8 a : 1-[1-(3-hydroxyméthyl-pipéridino)-cyclohexan-1-yl]-carbonitrile

Il est préparé à partir de $MgSO_4$ (9 g, 75 mmol), de (2,2 g, 25 mmol), de 3-hydroxyméthyl-pipéridine (5,8 g, 38 mmol), de cyclohexanone (2,5 g, 25 mmol) et d'acétone cyanhydrine (2,2 g, 25 mmol) tel que décrit précédemment dans l'étape 2a.

10 Après traitement de la réaction, on obtient un solide blanc (4,5 g).

RMN ^{13}C : 118,89 (CN) ; 64,94 (CH_2OH) ; 60,93 (C1) ; 50,17 ($C\alpha$) ; 47,07 ($C\alpha'$) ; 34,75 ($C\beta$) ; 33,72 ($C2^*$) ; 33,60 ($C6^*$) ; 26,79 ($C\gamma$) ; 24,65 (C3-C5) ; 21,83 (C4).

Etape 8 b : N-[1-(2-thiényl)-cyclohexan-1-yl]-3-hydroxyméthyl-pipéridine

15 On prépare sous azote du bromure de 2-thiénylmagnésium à partir de magnésium (0,66 g, 27,2 mmol), de 2-bromothiophène (4,4 g, 9,5 mmol) et de 80 ml d'éther anhydre. on chauffe à 45°C pendant 3 heures puis on ajoute à température ambiante 1-[1-(3-hydroxyméthyl-pipéridino)-cyclohexan-1-yl]-carbonitrile (2 g, 9 mmol) dissous dans l'éther. On chauffe le milieu réactionnel 20 heures au reflux. Après traitement de la réaction, on obtient 2,1 g d'une huile jaune que l'on chromatographie sur alumine en éluant avec un

20 mélange EP/EA (50/50). On obtient ainsi une huile incolore (1,4 g).

RMN ^{13}C : 145,45 ($C2'$) ; 125,84 à 122,76 ($C3'$ à $C5'$) ; 66,66 (CH_2OH) ; 60,06 (C1) ; 49,26 ($C\alpha$) ; 46,08 ($C\alpha'$) ; 38,44 ($C\beta$) ; 35,89 ($C2^*$) ; 35,69 ($C6^*$) ; 27,73 ($C\beta'$) ; 25,22 ($C\gamma$) ; 24,70 (C3-C5) ; 22,08 (C4).

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

25 Pf = 176-178°C.

RMN ^{13}C : 135,76 ($C2'$) ; 130,57 à 127,92 ($C3'$ à $C5'$) ; 69,74 (CH_2OH) ; 64,20 (C1) ; 49,69 ($C\alpha$) ; 46,85 ($C\alpha'$) ; 36,60 ($C\beta$) ; 33,37 ($C2^*$) ; 33,00 ($C6^*$) ; 25,27 ($C\beta'$) ; 23,97 ($C\gamma$) ; 23,03 (C3-C5) ; 22,21 (C4).

Exemple 9 N-[4-(2-furyl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine**Etape 9 a : 4-pipéridino-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile**

Dans un bicol de 250 ml, on introduit successivement le sulfate de magnésium (9,3 g, 77,4 mmoles), le DMA (2,25 g, 25,8 mmoles), le pipéridine (4,4 g, 51,6 mmoles), la
5 tétrahydro-4H-thiopyran-4-one (3 g, 25,8 mmoles) et de l'acétone cyanhydrine (2,2 g, 25,8 mmoles). Le milieu réactionnel est agité 48 heures à 45 °C.

Après refroidissement à température ambiante, le mélange obtenu est jeté sur de la glace
(100 g environ) et agité pendant 1/2 heures. On effectue alors une extraction à l'éther
(3x80 ml), lave les phases organiques réunies à l'eau (100 ml), sèche sur Na₂SO₄, filtre et
10 concentre à sec. On obtient une huile orangée (5,3 g, 25,2 mmoles) qui sera utilisée par la suite sans purification particulière.

RMN ¹³C : 118,34 (CN) ; 59,61 (C4) ; 46,985 (Cα) ; 34,215 (C3-C5) ; 25,72 (C2-C6) ;
23,77 (Cβ) ; 22,76 (Cγ).

Etape 9 b : N-[4-(2-furyl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine

15 On prépare une solution de MgBr₂ par addition goutte à goutte et sous azote de 1,2-dibromo-
éthane (6,76 g, 36 mmoles) dilué dans 80 ml d'éther anhydre sur du magnésium en
tournures (0,88 g, 36 mmoles). La solution est maintenue 2 heures à température ambiante.

On prépare simultanément, à -20°C et sous azote, une solution de 2-lithio-furane par addition
goutte à goutte d'une solution de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane (28 ml, 45 mmoles)
20 sur un mélange de furane (3,1 g, 45 mmoles). On chauffe ce mélange 2 heures au reflux.

On transvase cette solution à température ambiante. On coule goutte à goutte l'aminonitrile de
l'étape 9a (1,9 g, 9 mmoles) dissous dans 50 ml d'éther anhydre sur la solution de
bromure de 2-furylmagnésium. On chauffe au reflux de l'éther pendant 16 heures. Après le
traitement habituel, on obtient un solide brun (1,8 g) que l'on chromatographie sur 60 g
25 d'alumine en éluant avec un mélange EP/EA (98/2). On obtient ainsi un solide blanc (1,6 g,
71 %).

Pf = 79-81°C.

RMN ¹³C : 156,49 (C2') ; 141,05 (C5') ; 109,27 (C3') ; 106,10 (C4') ; 57,47 (C4) ; 46,44
(Cα) ; 33,57 (C3-C5) ; 26,58 (C2-C6) ; 24,55 (Cγ) ; 23,30 (Cβ).

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

Pf = 171-173° C.

RMN ^{13}C : 145,25 (C2') ; 143,49 (C5') ; 113,71 (C3') ; 110,74 (C4') ; 66,84 (C4) ; 46,74 (C α) ; 30,25 (C3-C5) ; 24,52 (C2-C6) ; 21,96 (C β) ; 21,33 (C γ).

5. **Exemple 10** N-[4-(2-benzofuryl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine

Le procédé de préparation est identique à celui de l'étape 9b mais en utilisant une solution de 2-lithio-benzofurane à la place d'une solution de 2-lithio-furane.

Après le traitement habituel, on obtient un solide jaune que l'on chromatographie sur alumine en éluant avec un mélange EP/EA (98/2). On obtient ainsi un solide blanc (67 %).

10. Pf = 109-111°C.

RMN ^{13}C : 159,78 (C2') ; 154,0 (C7'a) ; 127,83 (C3'a) ; 123,42 à 102,8 (C3' à C7') ; 57,76 (C4) ; 46,62 (C α) ; 33,78 (C3-C5) ; 26,81 (C2-C6) ; 24,64 (C γ) ; 23,17 (C β).

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

Pf = 171-173°C.

15. RMN ^{13}C : 154,18 (C2') ; 147,88 (C7'a) ; 126,65 (C3'a) ; 125,80 à 111,07 (C3' à C7') ; 67,83 (C4) ; 47,55 (C α) ; 30,77 (C3-C5) ; 24,99 (C2-C6) ; 22,47 (C β) ; 24,64 (C γ).

Exemple 11 N-[4-(5-méthyl-thiophen-2-yl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine

20. Le procédé de préparation est identique à celui de l'étape 9b mais en utilisant une solution de 2-lithio-5-méthyl-thiophène à la place d'une solution de 2-lithio-furane.

Après le traitement habituel, on obtient un solide jaune que l'on chromatographie sur alumine en éluant avec un mélange EP/EA (98/2). On obtient ainsi un solide blanc (67 %).

Pf = 93-95°C.

25. RMN ^{13}C : 144,04 (C2') ; 136,95 (C5') ; 124,05 (C3') ; 123,05 (C4') ; 58,44 (C4) ; 45,96 (C α) ; 36,65 (C3-C5) ; 26,74 (C2-C6) ; 24,88 (C γ) ; 23,37 (C β) ; 15,09 (CH₃).

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

Pf = 160-162°C.

RMN ^{13}C : 142,88 (C2') ; 131,34 (C5') ; 130,25 (C3') ; 125,82 (C4') ; 68,83 (C4) ; 46,47 (C α) ; 32,89 (C3-C5) ; 24,68 (C2-C6) ; 22,27 (C β) ; 21,69 (C γ) ; 14,75 (CH $_3$).

Exemple 12 N-[4-(4-méthyl-thiophen-2-yl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine

- 5 Le procédé de préparation est identique à celui de l'étape 9b mais en utilisant une solution de 2-lithio-4-méthyl-thiophène à la place d'une solution de 2-lithio-furane.

Après le traitement habituel, on obtient un solide brun que l'on chromatographie sur alumine en éluant avec un mélange EP/EA (90/10). On obtient ainsi un solide blanc (55 %).

Pf = 89-91°C.

- 10 RMN ^{13}C : 146,04 (C2') ; 136,32 (C4') ; 125,63 (C3') ; 118,05 (C5') ; 58,34 (C4) ; 45,95 (C α) ; 36,66 (C3-C5) ; 26,74 (C2-C6) ; 24,68 (C γ) ; 23,32 (C β) ; 15,78 (CH $_3$).

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

Pf = 144-146°C.

- 15 RMN ^{13}C : 138,86 (C2') ; 134,17 (C5') ; 132,68 (C3') ; 123,93 (C4') ; 69,43 (C4) ; 47,17 (C α) ; 33,57 (C3-C5) ; 25,21 (C2-C6) ; 22,84 (C β) ; 21,14 (C γ) ; 15,61 (CH $_3$).

Exemple 13 : N-[4-(2-thiényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-hydroxy pipéridine

Etape 13 a : 4-(3-hydroxypipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile

- 20 Dans un bicol de 100 ml, on introduit le chlorhydrate de la 3-hydroxy-pipéridine (6,5 g, 47,3 mmoles) dans 30 ml d'eau. On ajoute le cyanure de potassium (1,85 g, 35,5 mmoles) et coule goutte à goutte la tétrahydro-4H-thiopyran-4-one (2,7 g, 23,6 mmoles). Le pH du milieu est ajusté à 11 avec quelques gouttes de soude (10 %).
Après 24 heures sous agitation à température ambiante on effectue alors une extraction à l'éther (3x80 ml), lave les phases organiques réunies à l'eau (100 ml), sèche sur Na $_2$ SO $_4$,
25 filtre et concentre à sec. On obtient ainsi une huile incolore (3,9 g, 17,2 mmoles).

RMN ^{13}C : 117,87 (CN) ; 66,25 (C β) ; 59,19 (C4) ; 53,20 ; 45,96 (C α ') ; 33,94 (C3-C5) ; 31,79 (C γ) ; 22,70 (C2-C6) ; 21,90 (C β).

Etape 13 b : N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-hydroxy pipéridine

On prépare sous azote du bromure de 2-thiénylemagnésium à partir de magnésium (1,3 g, 53,2 mmoles), de 2-bromothiophène (8,7 g, 53,2 mmoles) et 100 ml d'éther anhydre. On chauffe à 45°C pendant 3 heures puis on ajoute à température ambiante l'aminonitrile obtenu à l'étape 13a (3 g, 13,3 mmoles) dissous dans l'éther. On chauffe le milieu réactionnel 20 heures au reflux. Après traitement de la réaction, on obtient 2,3 g d'une huile brune que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange EP/EA (30/70). On obtient ainsi un solide blanc (42 %).

10 Pf = 84-87°C.

RMN ¹³C : 145,82 (C2') ; 126,71 à 123,13 (C3' à C5') ; 66,83 (Cβ) ; 58,23 (C4) ; 52,52 (Cα) ; 45,89 (Cα') ; 36,40 (C3-C5) ; 32,18 (Cγ) ; 23,40 (C2-C6) ; 22,36 (Cβ').

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

Pf = 169-172°C.

15 RMN ¹³C : 134,26 (C2') ; 130,78 à 128,29 (C3' à C5') ; 69,69 (C4) ; 63,75 (Cβ) ; 51,31 (Cα) ; 46,18 (Cα') ; 34,10 (C3-C5) ; 31,22 (Cγ) ; 25,28 (C2-C6) ; 20,38 (Cβ').

Exemple 14 : N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-4-hydroxy pipéridine**Etape 14 a : 4-(4-hydroxypipéridino)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-carbonitrile**

20 On le prépare à partir de MgSO₄ (7,2 g, 60 mmoles), de DMA (2,62 g, 30 mmoles), de 4-hydroxy-pipéridine (3,03 g, 20 mmoles), de tétrahydro-4H-thiopyran-4-one (2,32 g, 20 mmoles) et d'acétone cyanhydrine (1,7 g, 20 mmoles). Après traitement de la réaction, on obtient un solide blanc (4,7 g) que l'on cristallise dans l'éther anhydre. On obtient ainsi des cristaux blancs (3,6 g, 79 %). Pf = 79-81°C.

25 RMN ¹³C : 118,28 (CN) ; 66,67 (Cγ) ; 59,42 (C4) ; 43,87 (Cα) ; 33,96 (C3-C5*) ; 34,33 (Cβ*) ; 22,91 (C2-C6).

Etape 14 b : N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-4-hydroxy pipéridine

30 On prépare sous azote du bromure de 2-thiénylemagnésium à partir de magnésium (0,45 g, 18,5 mmoles), de 2-bromothiophène (3 g, 18,5 mmoles) et 50 ml d'éther anhydre. On

chauffe à 45°C pendant 3 heures puis on ajoute à température ambiante l'aminonitrile obtenu à l'étape 14a (1,4 g, 6,2 mmoles) dissous dans l'éther. On chauffe le milieu réactionnel 20 heures au reflux. Après traitement de la réaction, on obtient 1,5 g d'un solide brun que l'on chromatographie sur alumine en éluant avec de l'éther anhydre. On obtient ainsi un
5 solide blanc (0,85g,49 %).

Pf = 145-148°C.

RMN ^{13}C (D_2O): 146,19 ($\text{C}2'$) ; 126,07 à 122,98 ($\text{C}3'$ à $\text{C}5'$) ; 68,18 ($\text{C}\gamma$) ; 58,24 ($\text{C}4$) ; 42,67 ($\text{C}\alpha$) ; 36,92 ($\text{C}3\text{-C}5^*$) ; 35,19($\text{C}\beta^*$) ; 23,40 ($\text{C}2\text{-C}6$).

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

10 Pf = 182-185°C.

RMN ^{13}C : 136,63 ($\text{C}2'$) ; 134,19 à 130,98 ($\text{C}3'$ à $\text{C}5'$) ; 72,05 ($\text{C}4$) ; 67,53 ($\text{C}\gamma$) ; 48,04 ($\text{C}\alpha$) ; 36,71 ($\text{C}3\text{-C}5$) ; 33,87 ($\text{C}\beta$) ; 27,45 ($\text{C}2\text{-C}6$).

**Exemple 15 : N-[1-(2-thiényle)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthyl
pipéridine**

15 **Etape 15 a : N-benzoyl-4-pipéridone-3-carboxylate d'éthyle**

Dans un tricol de 250 ml, on introduit sous azote le benzamide (12,1 g, 0,1 mmoles) dans 200 ml de toluène et on ajoute de l'hydruide de sodium (4 g, 0,1 moles). On chauffe une heure au reflux puis on refroidit à 0°C et coule rapidement de l'acrylate d'éthyle (32,6 ml, 0,3 moles). On agite le milieu réactionnel 24 heures à 60°C. On refroidit à 0°C et ajoute
20 100 ml d'eau glacée. Après 1/2 heure sous agitation, on décante les deux phases et lave la phase aqueuse avec 50 ml d'éther. La phase aqueuse est acidifiée à pH 3 puis extraite au dichlorométhane (3x50 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées à sec. On obtient ainsi une huile jaune que l'on chromatographie sur silice en éluant rapidement avec de l'éther anhydre. On obtient ainsi une huile légèrement colorée en
25 rouge (9,4 g, 34 %) présentant des traces de benzamide.

RMN ^{13}C : 201,63 ($\text{C}4$) ; 197,5 ($\text{C}4\text{énol}$) ; 170,89 et 170,4 (CO amide et ester) ; 135,25 à 126,87 (Caromatiques) ; 95,73 ($\text{C}3\text{énol}$) ; 61,4 et 60,46 (CH_2 émol et cétone) ; 56,01 ($\text{C}3$) ; 41,05 ($\text{C}6$) ; 34,55 ($\text{C}2$) ; 28,78 ($\text{C}5$) ; 13,95 et 13,76 (CH_3 émol et cétone).

Etape 15 b : N-benzoyl-4-pipéridone-3-carboxylate d'éthyle

30 Le mélange constitué du céto-ester de l'étape 15a (9,3 g, 33,8 mmoles) et d'hydruide de sodium (1,35 g, 34 mmoles) dans 50 ml de diméthoxyéthane est chauffé au reflux pendant

2 heures sous agitation. On refroidit à 0°C et on ajoute de l'iodure de méthyle (5,2 ml, 84 mmoles). Le milieu réactionnel est chauffé 40 heures à 60°C. On concentre à sec et reprend le résidu dans l'eau (100 ml). On réalise une extraction au dichlorométhane (3x50 ml), lave les phases organiques réunies avec 50 ml de NaOH (5 %), 50 ml d'HCl (5 %) et 50 ml d'eau. On sèche sur Na₂SO₄ et concentre à sec. L'huile brune obtenue (9,4 g) est chromatographiée sur silice en éluant avec de l'éther anhydre. On obtient une huile légèrement jaune (7,7 g, 79 %).

RMN ¹³C : 203,89 (C4) ; 170,54 (CO amide et ester) ; 134,76 à 126,87 (Caromatiques) ; 61,56 (CH₂Et) ; 57,11 (C3) ; 39,05 (C6) ; 17,15 (CH₃) ; 13,60 (CH₃Et).

10 Etape 15 c : chlorhydrate de la 3-méthyl-4-pipéridone

Le composé de l'étape 15b (7,7 g, 26,6 moles) est chauffé au reflux d'une solution aqueuse d'HCl (6N) pendant 72 heures. On filtre le précipité d'acide benzoïque formé, extrait la phase aqueuse à l'éther (3x50 ml) et concentre la phase aqueuse à sec. On cristallise le solide brun obtenu dans l'éthanol et obtient ainsi des cristaux blancs (2,85 g, 72 %). Pf = 180-182°C.

RMN ¹³C : 210,38 (C4) ; 54,58 (C2) ; 47,67 (C6) ; 47,01 (C3) ; 42,98 (C5) ; 11,18 (CH₃).

Etape 15 d : 3-méthyl-4-pipéridol

Dans un tricol de 100 ml, on introduit le composé de l'étape 15c (2,85 g, 19 mmoles) et 30 ml de méthanol. on coule goutte à goutte 7,6 ml d'une solution de soude (5%). Après 1/2 heure sous agitation, on coule une solution de borohydrure de sodium (2,46 g, 6,5 mmoles) dans 30 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est agité 4 heures à température ambiante. On refroidit le milieu à 0°C, ajoute quelques gouttes d'une solution d'HCl et concentre à sec. Le solide jaune obtenu est repris dans l'éthanol à chaud et l'on précipite le produit par adjonction de quelques gouttes d'éther. On filtre le précipité et on obtient ainsi un solide blanc (1,9 g, 87%). Pf = 169-170°C.

RMN ¹³C (D₂O): - Diastéréoisomère majoritaire : 73,24 (C4) ; 50,75 (C2) ; 45,69 (C6) ; 38,45 (C3) ; 32,92 (C5) ; 16,8 (CH₃).

- Diastéréoisomère minoritaire : 67,94 (C4) ; 46,97 (C2) ; 41,32 (C6) ; 34,89 (C3) ; 31,29 (C5) ; 16,47 (CH₃).

30 Etape 15 e : 1-(4-hydroxy-3-méthyl-pipéridino)-cyclohexan-1-carbonitrile

Dans un bicol de 50 ml, on introduit le composé de l'étape 15d (0,8 g, 7 mmoles) dans 10 ml d'eau. On ajoute la cyclohexanone (2,7 g, 23,6 mmoles) et quelques gouttes d'HCl

afin de porter le pH à 3. On coule alors le cyanure de potassium (0,47 g, 7,3 mmol). Le pH du milieu est alors proche de 11. Après 24 heures sous agitation à température ambiante, on effectue une extraction au dichlorométhane, sèche sur Na_2SO_4 , filtre et concentre à sec. On obtient ainsi une huile incolore (1,43 g, 6,4 mmol) ne représentant qu'un seul des deux diastéréoisomères.

RMN ^{13}C : 118,97 (CN) ; 73,69 (C γ) ; 60,57 (C1) ; 52,43 (C α) ; 45,37 (C α') ; 38,57 (C β) ; 34,22 (C β') ; 33,98 (C2-C6*) ; 33,87 (C4*) ; 21,91 (C3-C5) ; 15,61 (CH_3).

Etape 15 f : N-[1-(2-thiényl)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthylpipéridine

On prépare sous azote du bromure de 2-thiénylmagnésium à partir de magnésium (0,38 g, 15,7 mmol), de 2-bromothiophène (2,57 g, 15,7 mmol) et 60 ml d'éther anhydre. On chauffe à 45°C pendant 3 heures puis on ajoute à température ambiante l'aminonitrile obtenu à l'étape 15e (0,7 g, 3,15 mmol) dissous dans le THF. On chauffe le milieu réactionnel 20 heures au reflux. Après traitement de la réaction, on obtient une huile brune que l'on chromatographie sur alumine en éluant avec de l'éther anhydre. On obtient ainsi un solide blanc (0,48 g, 54 %).

RMN ^{13}C : 146,14 (C2') ; 125,86 à 122,61 (C3' à C5') ; 74,76 (C γ) ; 59,34 (C1) ; 51,17 (C α) ; 43,98 (C α') ; 39,36 (C β) ; 36,0 (C3-C5) ; 25,85 (C4*) ; 21,96 (C3-C5*) ; 15,75 (CH_3).

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

RMN ^{13}C : 135,09 (C2') ; 129,98 à 127,55 (C3' à C5') ; 70,60 (C γ) ; 69,00 (C1) ; 50,59 (C α) ; 45,30 (C α') ; 35,37 (C β) ; 32,80 (C3-C5) ; 30,77 (C2-C6) ; 23,43 (C4) ; 22,53 (C3-C5) ; 15,06 (CH_3).

Exemple 16 N-[1-(2-benzothiophényl)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthylpipéridine

On coule goutte à goutte l'aminonitrile de l'étape 15e (0,7 g, 3,15 mmol) dissous dans 50 ml d'éther anhydre sur une solution de bromure de 2-benzothiophénylmagnésium (15,75 mmol). On chauffe au reflux de l'éther pendant 16 heures. Après le traitement habituel, on obtient une huile jaune (0,85 g) que l'on chromatographie sur alumine en éluant avec un mélange EP/EA (20/80). On obtient ainsi un solide blanc (0,74 g, 71 %).

Pf = 120-122°C.

RMN ^{13}C : 147,60 (C2') ; 139,44 (C7'a) ; 138,64 (C3'a) ; 123,77 à 120,44 (C3' à C7') ; 74,89 (C γ) ; 59,98 (C1) ; 51,29 (C α) ; 44,16 (C α') ; 39,55 (C β) ; 33,84 (C2-C6) ; 35,27 (C β') ; 25,86 (C4) ; 22,14 (C3-C5) ; 15,85 (CH $_3$).

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

5. Pf = 170-172°C.

RMN ^{13}C : 139,60 (C2') ; 139,02 (C7'a et C3'a) ; 126,16 à 120,02 (C3' à C7') ; 71,85 (C γ) ; 65,66 (C1) ; 51,33 (C α) ; 45,66 (C α') ; 36,54 (C β) ; 33,58 (C2-C6) ; 31,99 (C β') ; 24,12 (C4) ; 22,80 (C3-C5) ; 15,54 (CH $_3$).

Exemple 17 N-éthyl-1-(2-thiényl)-cyclohexylamine

10 **Etape 17 a : 1-(2-thiényl)-cyclohexanol**

On prépare sous azote du bromure de 2-thiénylmagnésium à partir de magnésium (2,92 g, 120 mmoles), de 2-bromothiophène (19,6 g, 120 mmoles) et 200 ml d'éther anhydre. On chauffe à 45°C pendant 3 heures puis on ajoute à température ambiante la cyclohexanone (7,84 g, 80 mmoles) dissous dans l'éther. On chauffe le milieu réactionnel 16 heures au reflux. Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NH $_4$ Cl. On agite 1/2 heure afin de détruire le complexe de magnésium, on décante et extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3x50 ml). On réalise une extraction acido basique avec une solution aqueuse d'HCl à 15% (3x50 ml) que l'on neutralise ensuite par NH $_4$ OH (25%). Après extraction à l'éther (3x50 ml), on lave les phases organiques réunies à l'eau jusqu'à neutralité, sèche sur Na $_2$ SO $_4$, filtre et concentre à sec. L'huile brune obtenue est chromatographiée sur silice en éluant avec un mélange EP/EA (70/30). On obtient ainsi une huile limpide légèrement jaune (12,1 g, 83 %).

RMN ^{13}C : 153,52 (C2') ; 128,38 à 121,78 (C3' à C5') ; 71,78 (C1) ; 39,73 (C2-C6) ; 25,2 (C4) ; 22,15 (C3-C5).

25 **Etape 17 b : 1-(2-thiényl)-cyclohexylazide**

L'acide trichloracétique (31,9 g, 195 mmoles) est dissous dans le chloroforme (200 ml). On ajoute l'azidure de sodium (8,45 g, 130 mmoles) et l'on refroidit le milieu à 10°C. On coule goutte à goutte l'alcool obtenu à l'étape 17a (11,8 g, 65 mmoles) dissous dans le chloroforme (50 ml). Le milieu réactionnel est agité 48 heures en maintenant la température à 10-12°C. On ajoute alors une solution d'ammoniaque (10%) jusqu'à neutralisation, puis on extrait la phase aqueuse au dichlorométhane (3x100 ml). On lave la phase organique à l'eau (200 ml), sèche sur Na $_2$ SO $_4$ et concentre à sec. On obtient ainsi une huile brune que l'on utilise par la suite sans purification supplémentaire.

Etape 17 c : 1-(2-thiénnyl)-cyclohexylamine

Dans un tricol de 500 ml, on introduit l'hydruure d'aluminium lithium (2,28 g, 60 mmoles) dans 250 ml de THF à 0°C. On coule goutte à goutte l'azide obtenue à l'étape précédente 17b (13,5 g, 65 mmoles) dissous dans 30 ml de THF. Le milieu réactionnel est agité 24 heures à température ambiante. On ajoute très lentement le minimum d'ammoniaque (10%) afin de détruire l'excès de LiAlH_4 . On filtre sur célite, lave le précipité au dichlorométhane (300 ml) et concentre à sec. L'huile obtenue est reprise dans l'éther et extraite avec une solution d'HCl (10%) (3x100 ml). La phase aqueuse est alors neutralisée avec de l'ammoniaque (20%) et extraite à l'éther (3x100 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 et concentre à sec. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur alumine en éluant avec un mélange EP/EA (60/40). On obtient ainsi une huile légèrement jaune (8,1 g, 69 %).

RMN ^{13}C : 156,70 ($\text{C}2'$) ; 125,99 à 120,85 ($\text{C}3'$ à $\text{C}5'$) ; 52,82 ($\text{C}1$) ; 40,39 ($\text{C}2$ - $\text{C}6$) ; 25,17 ($\text{C}4$) ; 22,10 ($\text{C}3$ - $\text{C}5$).

Etape 17 d : N-acétoxy-1-(2-thiénnyl)-cyclohexylamine

Dans un tricol de 250 ml, on introduit l'amine de l'étape 17c (3 g, 16,6 mmoles) dans la pyridine (100 ml) et coule goutte à goutte l'anhydride acétique (51 g, 50 mmoles). Après 4 heures sous agitation à température ambiante, on ajoute 100 ml d'une solution d'HCl (10%) et extrait le produit formé à l'éther (3x50 ml). La phase organique est lavée avec une solution d'HCl (10%) (2x80 ml), puis à l'eau (2x80 ml), séchée sur MgSO_4 et concentre à sec. On obtient ainsi un solide blanc (3,1 g, 84 %).

RMN ^{13}C : 169,44 (CO) ; 152,48 ($\text{C}2'$) ; 126,32 à 122,68 ($\text{C}3'$ à $\text{C}5'$) ; 56,69 ($\text{C}1$) ; 37,32 ($\text{C}2$ - $\text{C}6$) ; 25,22 ($\text{C}4$) ; 24,10 (CH_3) ; 22,11 ($\text{C}3$ - $\text{C}5$).

Etape 17 e : N-éthyl-1-(2-thiénnyl)-cyclohexylamine

Dans un tricol de 500 ml, on introduit l'hydruure d'aluminium lithium (0,51 g, 13,4 mmoles) dans 80 ml de THF à 0°C. On coule goutte à goutte l'amine obtenue à l'étape précédente 17d (3 g, 13,4 mmoles) dissous dans 30 ml de THF. Le milieu réactionnel est agité 48 heures au reflux. On ajoute très lentement le minimum d'ammoniaque (10%) afin de détruire l'excès de LiAlH_4 . On filtre sur célite, lave le précipité au dichlorométhane (300 ml) et concentre à sec. L'huile obtenue est reprise dans l'éther et extraite avec une solution d'HCl (10%) (3x100 ml). La phase aqueuse est alors neutralisée avec de l'ammoniaque (20%) et extraite à l'éther (3x100 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 et concentre à sec. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur alumine en éluant avec un mélange EP/EA (90/10). On obtient ainsi une huile incolore (1,7 g, 61 %).

RMN ^{13}C : 154,18 (C2') ; 125,81 à 122,52 (C3' à C5') ; 56,60 (C1) ; 37,60 (CH₂) ; 35,74 (C2-C6) ; 25,51 (C4) ; 21,86 (C3-C5) ; 15,48 (CH₃).

Caractéristique du chlorhydrate correspondant :

Pf = 214-216°C.

- 5 RMN ^{13}C : 139,53 (C2') ; 128,49 à 126,65 (C3' à C5') ; 62,12 (C1) ; 36,30 (CH₂) ; 34,46 (C2-C6) ; 24,30 (C4) ; 21,94 (C3-C5) ; 11,53 (CH₃).

Exemple 18 N-[1-(2-furyl)-cyclohexan-1-yl] pipéridine

- 10 Une solution de MgBr₂ est préparée à partir du 1,2-dibromo-éthane (6,76 g, 36 mmol, 4 équ) et du magnésium (0,88 g, 36 mmol, 4 équ) dans de l'éther (80 ml) sous atmosphère d'azote. Une solution de 2-lithio-furane est préparée sous atmosphère d'azote par addition, goutte à goutte, d'une solution de n-butyl-lithium 1,6 M dans l'hexane (28 ml, 45 mmol, 5 équ) à un mélange de furane (3,1 g, 45 mmol, 5 équ) et de TMEDA (5,2 g, 45 mmol, 5 équ) dans de l'éther anhydre (100 ml) à -20°C. Le mélange est alors porté au reflux pendant 2 heures, refroidi à température ambiante et ajouté goutte à goutte à la solution de
- 15 MgBr₂ dans l'éther. Une solution de 1-pipéridin-1-yl-cyclohexanecarbonitrile (1,7 g, 9 mmol, 1 équ) dans l'éther est ajoutée, goutte à goutte, à température ambiante. Le mélange est porté au reflux pendant 16 heures, refroidi à température ambiante puis traité de la façon suivante : le mélange est versé doucement dans une solution saturée glacée de NH₄Cl, agité
- 20 30 minutes, extrait à l'éther ; les phases étherées sont combinées puis extraites trois fois avec HCl 10 %, et NH₄OH 20 % est ajouté à la phase aqueuse jusqu'à neutralité. La phase aqueuse est extraite à l'éther, la phase organique lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur alumine avec CH₂Cl₂ comme éluant pour donner une huile (1,7 g, 76 %).

- 25 RMN ^{13}C : 146,46 (C2') ; 143,0 (C5') ; 113,7 (C3') ; 110,7 (C4') ; 67,6 (C4) ; 47,0 (C α) ; 29,8 (C3-C5) ; 23,4 (C1) ; 22,5 (C2-C6) ; 22,3 (C β) ; 21,7 (C γ).

Le chlorhydrate correspondant est obtenu sous forme d'un solide blanc. Pf = 166-167°C.

Exemple 19 N-[4-(2-thiényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl] pipéridine

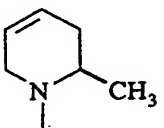
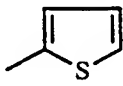
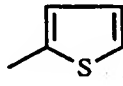
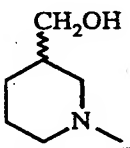
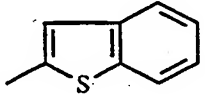
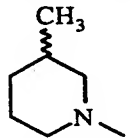
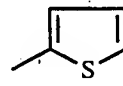
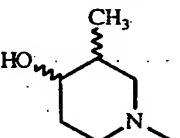
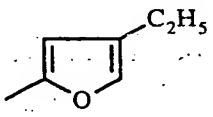
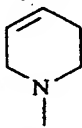
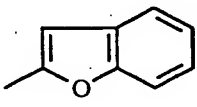
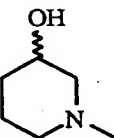
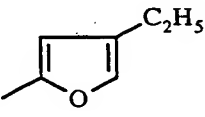

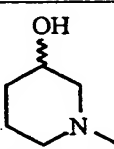
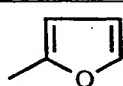
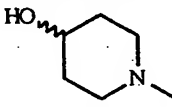
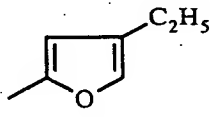
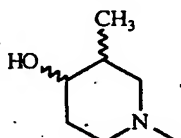
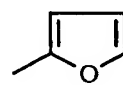
Exemple 20 N-[4-(2-thiényl)-tétrahydro-4H-pyran-4-yl] pipéridine

Exemple 21 N-[3-(2-thiényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-3-yl] pipéridine

Exemple 22 N-[1-(2-thiényl)-cyclohexan-1-yl]-3-méthyl pipéridine

Les composés correspondants aux exemples 19 et 20 sont décrits dans Eur. J. Med. Chem. (1996) 31, pp 488-495. Les composés correspondants aux exemples 21 et 22 sont décrits dans Arch. Pharm. (1987) vol.320, n°4 pp 348-361 et Eur. J. Med. Chem. (1995) 30, pp 463-470 respectivement.

En utilisant le procédé indiqué ci-dessus, on peut également préparer les composés suivants, qui font également partie de l'invention :

Exemple	X	Y	Z	R ₄	R ₁ R ₂ N-	Ar
A	C	S	C	H		
B	C	S	C	5-CH ₃	Et ₂ N-	
C	C	O	C	H		
D	S	C	S	H		
E	C	O	C	H		
F	S	C	C	H		
G	C	O	C	H		
H	C	O	C	H	EtMeN-	
I	C	S	C	3-CH ₃		
J	C	O	C	H		
K	C	O	C	H		

Etude pharmacologique des composés de l'invention

Principe des mesures d'affinité *in vitro*

5 L'affinité des composés pour leur site de liaison potentiel, peut être appréciée en quantifiant leur pouvoir de déplacement d'un marqueur tritié spécifique d'un site donné. On réalise des expériences de liaison par compétition entre la molécule à tester et le radioligand approprié sur une préparation membranaire enrichie en sites à étudier. La concentration du dérivé testé qui inhibe 50% de la liaison du radioligand au récepteur est noté IC₅₀.

Pour les sites PCP₁, le marqueur tritié utilisé est la [³H]TCP et les tests effectués sur des préparations membranaires provenant d'homogénats de cerveaux antérieurs de rat.

10 Pour les conditions expérimentales et les techniques de préparations membranaires utilisées, on peut se référer à la littérature (Brain Res., 378, 133-141 (1986) ; Eur. J. Pharm., 81, 531-542 (1982)).

15 Pour les sites de basse affinité, le traitement monosite employé a conduit à des résultats incohérents. Les données expérimentales ont donc été retraitées par régression non linéaire (algorithme de Marquardt-Levenberg) avec le logiciel Sigma Plot (Jandel) selon un modèle à deux sites d'interaction notés PCP₂ et PCP₃. Ce traitement s'est révélé mieux adapté qu'un traitement monosite (test de Student : $p < 0,05$) sur un ensemble de 3 à 4 expériences pour chacun des composés testés. Sur l'ensemble des expériences, les deux populations de sites se trouvent en proportion relative de 68,0% ($\pm 1,5$) pour les sites PCP₂ et de 31,2% ($\pm 1,5$) pour les sites PCP₃.

20 Pour les sites PCP₂ et PCP₃, la préparation provient de cervelets de rat. Ne possédant pas de marqueur spécifique, seule la [³H]TCP peut être utilisée. Une concentration plus importante en ligand tritié (2,5 nM contre 1 nM dans le cortex) sera utilisée afin d'être sûr d'occuper tous les sites PCP₂ et PCP₃. Les valeurs des IC₅₀ sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Pourcentage d'inhibition sur les récepteurs PCP :

Le marqueur tritié utilisé est la [³H]TCP et les tests sont effectués sur des préparations membranaires provenant de cortex cérébral de rat (Brain Res., 378, 133-141 (1986).

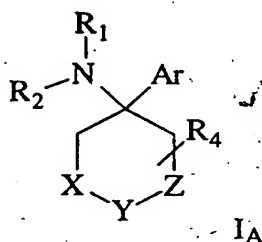
Composé(10 μ M)	% d'inhibition
Ex 9	96
Ex 10	18

Tableau 1

	cortex			cervelet				
	1 site			2 sites				
Composé	IC50 (nM)	nH	n	IC50 (nM)	PCP2 (%)	IC50 (nM)	PCP3 (%)	n
TCP	-	-	-	59	72,6	3716	29,8	5
Ex 1 (majoritaire)	17233	0,94	3	-	-	-	-	-
Ex 1 (minoritaire)	26,8	0,89	3	1355	62,8	17,6	34,7	4
Ex 2	132	1,14	3	265	69,1	2850	31,6	3
Ex 4	24	0,84	3	53,2	66,3	2076	34,6	4
Ex 5	>100µM	-	3	>100 µM	66,2	581	32,2	3
Ex 6	>100µM	-	3	>100 µM	55,6	280	39,4	3
Ex 7	82825	0,73	4	84000	57,8	639	40,7	3
Ex 8	28,4	0,96	3	2240	69	12,4	31	3
Ex 9	133	0,87	3	1015	68,3	13,8	32,3	5
Ex 10	27467	0,9	3	26633	65,0	59,1	33,4	3
Ex 11	462	0,97	3	532	83	>100µM	15,3	3
Ex 12	77,8	0,93	3	772	76,4	5,4	21,8	4
Ex 17	20,9	0,77	3	55	56,6	47600	44,6	3
Ex 18	7,8	0,83	3	187	66,3	5,6	30,7	3
Ex 19	71,6	1,05	3	586	75,2	8,5	25,2	3
Ex 20	1223	0,98	3	5840	80,3	35	15,5	3
Ex 21	73,4	1,00	3	659	77,8	8,0	23,4	3
Ex 22 (±)	5,5	1,09	3	47,3	68,5	1450	33,7	3
(+)	5,2	1,04		28,3	52,5	808	51,0	
(-)	158	1,08		-	-	-	-	

REVENDICATIONS

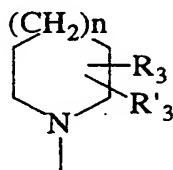
1. Les composés de formule I caractérisés en ce qu'ils répondent soit à la formule I_A :



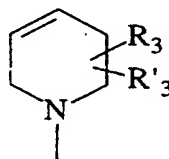
dans laquelle

Ar représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique, monocyclique à 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, hydroxyalkyle, ayant au plus 6 atomes de carbone ; carboxy libre estérifié ou salifié ; cyano ; nitro ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, carboxy libre estérifié ou salifié, cyano, nitro ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



ou



dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et R₃ et R'₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, carboxy libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, hydroxyalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone ;

R₄ a la même signification que R₃ ou R'₃ ;

X, Y et Z sont tels que l'un représente un atome de soufre ou d'oxygène et les deux autres représentent un radical méthylène,

à l'exception des composés dans lesquels R_3 , R'_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène et

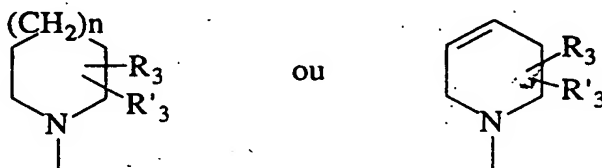
- 1) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidine, Ar représente un radical phényle ou 2-thiényle et l'un de X, Y ou Z représente un atome d'oxygène,
5
- 2) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridine, Ar représente un radical phényle, thiényle et benzothiényl, Y représente un atome de soufre et X et Z représentent chacun un radical méthylène
- 3) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridine, Ar représente un radical phényle, méthoxyphényle, benzothiényl et 2-thiényle, Y représente un atome d'oxygène et X et Z représentent chacun un radical méthylène,
10
- 4) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridine, Ar représente un radical phényle, méthoxyphényle ou 2-thiényle, l'un de X ou Z représente un atome d'oxygène, l'autre représente un radical méthylène et Y représente un radical méthylène,
15
- 5) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pipéridine, Ar représente un radical phényle ou 2-thiényle, l'un de X ou Z représente un atome de soufre, l'autre représente un radical méthylène et Y représente un radical méthylène,
- 6) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidine, Ar représente un radical 2-thiényle, l'un de X ou Z représente un atome de soufre, l'autre représente un radical méthylène et Y représente un radical méthylène,
20
- 7) R_1 et R_2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical éthylamino ou pyrrolidine, Ar représente un radical phényle, Y représente un atome de soufre et X et Z représentent chacun un radical méthylène,
- 25 soit à l'une des formules suivantes :
 - N-[1-(2-thiényl)-cyclohexan-1-yl]-3-hydroxyméthyl-pipéridine,
 - N-[1-(2-thiényl)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthyl pipéridine,
 - N-[1-(2-benzothiophényl)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthyl pipéridine ou
 - N-éthyl-1-(2-thiényl)-cyclohexylamine,
 - 30 - N-[1-(2-furyl)-cyclohexan-1-yl] pipéridine,

lesdits composés de formule I étant sous toutes les formes isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule I.

2. Les composés de formule I_A telle que définie à la revendication 1, dans laquelle

Ar représente un radical aryle hétérocyclique monocyclique à 5 chaînons ou constitué de deux cycles condensés et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles ou alkényles identiques ou différents ;

- 5 R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



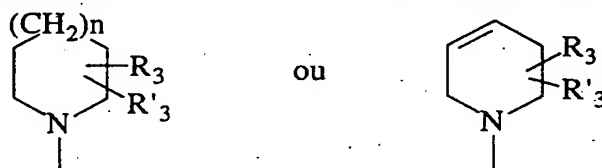
dans lequel n est égal à 1 et R₃ et R'₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, alkyle ou hydroxyalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone.

10

3. Les composés de formule I_A telle que définie à l'une des revendications 1 ou 2, dans laquelle

Ar représente le radical thiényle, furyle, benzothiényne, benzofuryle et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthyle, éthyle, propyle ou allyle ;

- 15 R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



dans lequel n est égal à 1 et R₃ et R'₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, méthyle ou éthyle.

- 20 4. Les composés de formule I_A telle que définie à l'une des revendications 1 à 3 et répondant aux formules suivantes :

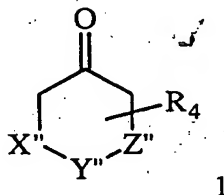
- N-[4-(2-thiényle)-3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine ;
- N-[4-(2-benzothiophényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine ;
- 25 - N-[4-(2-furyl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(2-benzofuranyl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(5-méthyl-thiophen-2-yl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(4-méthyl-thiophen-2-yl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;

- N-[4-(2-thiényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-hydroxy pipéridine ;
- N-[4-(2-thiényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-4-hydroxy pipéridine ;

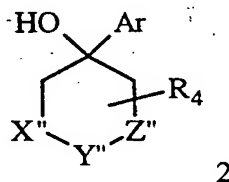
5. Procédé de préparation des composés de formule générale I telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend

5 soit A)

- la réaction d'un composé de formule 1

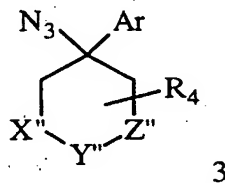


dans laquelle X'', Y'', Z'' représentent un atome de soufre ou d'oxygène ou un radical méthylène, R₄ a la signification indiquée ci-dessus, avec un halogénure d'aryl magnésium de formule Hal-Ar-Mg dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ar a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé de formule 2



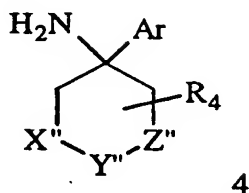
dans laquelle X'', Y'', Z'', Ar et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus,

- la transformation du radical hydroxyle de l'alcool de formule 2 ainsi obtenu, en azide de formule 3



dans laquelle X'', Y'', Z'', Ar et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus,

- puis la réduction de l'azide de formule 3 en amine primaire de formule 4

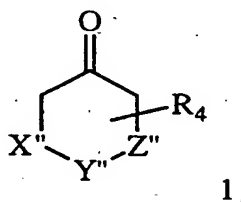


dans laquelle X'', Y'', Z'', Ar et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus,

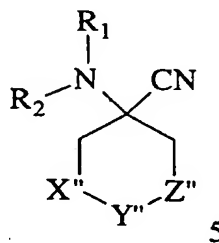
- et enfin, si le composé de formule I souhaité est tel que au moins un des radicaux R₁ ou R₂ est différent de l'atome d'hydrogène ou bien R₁ et R₂ forment un cycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, le traitement de ce composé de formule 4 pour obtenir le composé de formule I que l'on transforme si désiré en sel.

soit B)

- la réaction d'un composé de formule 1



dans laquelle X'', Y'', Z'' et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus, en milieu anhydre, avec un composé de formule R₁R₂NH dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus, et un composé donneur d'ions cyanures, pour obtenir le composé de formule 5



dans laquelle X'', Y'', Z'', R₁ et R₂ ont les significations indiquées ci-dessus, et

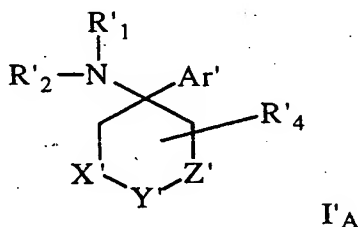
- la réaction du composé de formule 5 ainsi obtenu, avec un halogénure d'aryl magnésium de formule Hal-Ar-Mg dans laquelle Ar a la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir le composé de formule I selon l'invention.

6. A titre de médicaments, les composés de formule I telle que définie à la revendication 1, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits composés de formule I.

7. A titre de médicaments, les composés de formule I_A telle que définie à l'une des revendications 2 à 4, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits composés de formule I_A.

8. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une des revendications 6 ou 7.

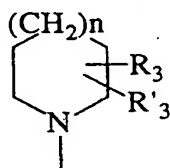
9. Utilisation des composés de formule I' caractérisé en ce qu'ils répondent
soit à la formule I'_A



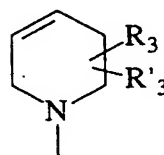
dans laquelle

Ar' représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique, monocyclique à 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkenyle, alkynyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, hydroxyalkyle, ayant au plus 6 atomes de carbone ; carboxy libre estérifié ou salifié ; cyano ; nitro ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

R'₁ et R'₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, carboxy libre estérifié ou salifié, cyano, nitro ou bien R'₁ et R'₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



ou



dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et R₃ et R'₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical hydroxyle, carboxy libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, hydroxyalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone ;

5 R'₄ a la même signification que R₃ ou R'₃ ;

X', Y' et Z' sont tels que soit l'un représente un atome de soufre ou d'oxygène et les deux autres représentent un radical méthylène, soit les trois représentent un radical méthylène,

soit à l'une des formules suivantes :

- 10
- N-[1-(2-thiényle)-cyclohexan-1-yl]-3-hydroxyméthyl-pipéridine,
 - N-[1-(2-thiényle)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthyl pipéridine,
 - N-[1-(2-benzothiophényle)-cyclohexan-1-yl]-4-hydroxy-3-méthyl pipéridine ou
 - N-éthyl-1-(2-thiényle)-cyclohexylamine,
 - N-[1-(2-furyl)-cyclohexan-1-yl] pipéridine,
 - N-[1-(2-thiényle)-cyclohexan-1-yl]-3-méthyl-pipéridine,

15 lesdits composés de formule I' étant sous toutes les formes isomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles ainsi que l'utilisation des sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits composés de formule I',

20 pour la préparation de médicaments destinés à protéger les cellules du système nerveux central ou périphérique contre les dégénérescences aiguës induites par des accidents tels que traumatisme, ischémie ou action d'agents neurotoxiques, endogènes et exogènes, directement ou par l'intermédiaire de mécanismes secondaires.

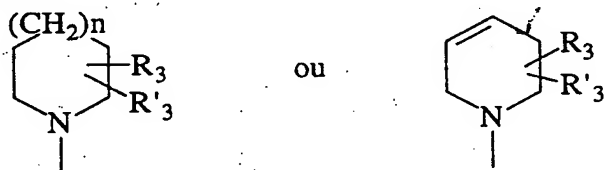
25 10. Utilisation des composés de formule I' telle que définie à la revendication 9 pour la préparation de médicaments destinés à protéger les cellules du système nerveux central ou périphérique contre les dégénérescences chroniques induites par des maladies et processus neurodégénératives de type vieillissement pathologique, démences, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique.

30 11. Utilisation des composés de formule I' telle que définie à la revendication 9 pour la préparation de médicaments anticonvulsivants ou antidépresseurs ou bien pour stimuler la vigilance, pour traiter les états de dépendance à différentes substances tels que les toxicomanogènes.

12. Utilisation selon l'une des revendications 9 à 11 des composés de formule I_A dans laquelle

Ar' représente un radical aryle hétérocyclique monocyclique à 5 chaînons ou constitué de deux cycles condensés et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles ou alkényles identiques ou différents ;

R'₁ et R'₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical

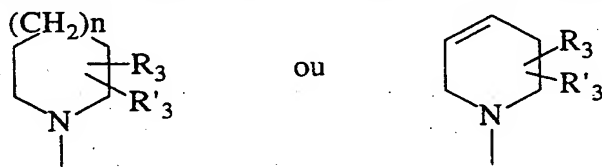


dans lequel n est égal à 1 et R₃ et R'₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, alkyle ou hydroxyalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone.

13. Utilisation selon l'une des revendications 9 à 11 des composés de formule I_A dans laquelle

Ar' représente le radical thiényle, furyle, benzothiényne, benzofuryle et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthyle, éthyle, propyle ou allyle ;

R'₁ et R'₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



dans lequel n est égal à 1 et R₃ et R'₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, méthyle ou éthyle, pour la préparation de médicaments tels que définis ci-dessus.

14. Utilisation selon l'une des revendications 9 à 11 des composés de formule I_A et répondant aux formules suivantes :

- N-[4-(2-thiényl)-3-méthyl-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(2-thiényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine ;
- N-[4-(2-benzothiophényl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-méthyl-pipéridine ;
- N-[4-(2-furyl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;

5

- N-[4-(2-benzofuranyl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(5-méthyl-thiophen-2-yl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(4-méthyl-thiophen-2-yl)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-pipéridine ;
- N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-3-hydroxy pipéridine ;
- N-[4-(2-thiényle)-tétrahydro-4H-thiopyran-4-yl]-4-hydroxy pipéridine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/FR 98/01108

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D409/04 C07D409/08 C07D409/14 C07D333/20 C07D405/14
C07D405/08 A61K31/445 A61K31/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	EP 0 317 953 A (G.D. SEARLE & CO.) 31 May 1989 see the whole document ---	1-14
Y	J. HAMON ET AL.: "Effect of lowered lipophilicity on the affinity of PCP analogues for the PCP receptor and the dopamine transporter" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. CHIMICA THERAPEUTICA., vol. 31, no. 6, 1996, pages 489-495, XP002054183 PARIS FR see the whole document ---	1-14
Y	EP 0 406 111 A (CNRS) 2 January 1991 see the whole document ---	1-14
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 1998

Date of mailing of the international search report

22/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. .onal Application No

PCT/FR 98/01108

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19 July 1976 Columbus, Ohio, US; abstract no. 13673, KALIR A. ET AL.: "1-Phenylcycloalkylamine derivatives" XP002054184 see abstract & ISR. J. CHEM., vol. 13, no. 2, 1976, pages 125-136, ✓	1-14
Y	EIDEN ET AL.: "Synthese und pharmakologische Prüfung ZNS-wirksamer Phenyl-tetrahydropyrane und -thiopyrane: Oxa- und Thia-phencyclidine" ARCH. PHARM., vol. 320, no. 4, 1987, pages 348-361, XP002059896 WEINHEIM, GER. see the whole document	1-14
A	MOUSSERON ET AL.: "Synthèses et recherche d'activité pharmacologique dans la série de la phencyclidine" CHIMIE THÉRAPEUTIQUE, vol. 3, no. 4, 1968, pages 241-247, XP002059897 see the whole document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01108

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 317953 A	31-05-1989	JP 1193263 A	03-08-1989
		US 5604255 A	18-02-1997
		US 5401755 A	28-03-1995
EP 406111 A	02-01-1991	FR 2649105 A	04-01-1991
		AT 143960 T	15-10-1996
		CA 2019622 A	29-12-1990
		DE 69028808 D	14-11-1996
		DE 69028808 T	30-04-1997
		ES 2095242 T	16-02-1997
		JP 3044356 A	26-02-1991
		US 5248686 A	28-09-1993

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 98/01108

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D409/04 C07D409/08 C07D409/14 C07D333/20 C07D405/14
C07D405/08 A61K31/445 A61K31/38

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
Y	EP 0 317 953 A (G.D. SEARLE & CO.) 31 mai 1989 voir le document en entier	1-14
Y	J. HAMON ET AL.: "Effect of lowered lipophilicity on the affinity of PCP analogues for the PCP receptor and the dopamine transporter" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. CHIMICA THERAPEUTICA., vol. 31, no. 6, 1996, pages 489-495, XP002054183 PARIS FR voir le document en entier	1-14
Y	EP 0 406 111 A (CNRS) 2 janvier 1991 voir le document en entier	1-14

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive, lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 septembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 98/01108

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no: 3, 19 juillet 1976 Columbus, Ohio, US; abstract no. 13673, KALIR A. ET AL.: "1-Phenylcycloalkylamine derivatives" XP002054184 voir abrégé & ISR. J. CHEM., vol. 13, no. 2, 1976, pages 125-136, ---	1-14
Y	EIDEN ET AL.: "Synthese und pharmakologische Prüfung ZNS-wirksamer Phenyl-tetrahydropyrane und -thiopyrane: Oxa- und Thia-phencyclidine" ARCH. PHARM., vol. 320, no. 4, 1987, pages 348-361, XP002059896 WEINHEIM, GER. voir le document en entier ---	1-14
A	MOUSSERON ET AL.: "Synthèses et recherche d'activité pharmacologique dans la série de la phencyclidine" CHIMIE THÉRAPEUTIQUE, vol. 3, no. 4, 1968, pages 241-247, XP002059897 voir le document en entier -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 98/01108

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 317953 A	31-05-1989	JP 1193263 A	03-08-1989
		US 5604255 A	18-02-1997
		US 5401755 A	28-03-1995
EP 406111 A	02-01-1991	FR 2649105 A	04-01-1991
		AT 143960 T	15-10-1996
		CA 2019622 A	29-12-1990
		DE 69028808 D	14-11-1996
		DE 69028808 T	30-04-1997
		ES 2095242 T	16-02-1997
		JP 3044356 A	26-02-1991
		US 5248686 A	28-09-1993

This Page Blank (uspto)

L5 ANSWER 1 OF 1 MEDLINE
AN ***85004059*** MEDLINE
DN 85004059 PubMed ID: 6479322
TI Nitrogen analogues of phencyclidine: 1-alkyl-4-phenyl-4-(1-piperidinyl)piperidines.
AU Iorio M A; Molinari M; Scotti de Carolis A; Niglio T
SO FARMACO. EDIZIONE SCIENTIFICA, (1984 Jul) 39 (7) 599-611.
Journal code: ET7; 0370716. ISSN: 0430-0920.
CY Italy
DT Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)
LA English
FS Priority Journals
EM 198411
ED Entered STN: 19900320
Last Updated on STN: 19900320
Entered Medline: 19841101
AB In order to investigate the effect of the introduction of a nitrogen atom in the alicyclic moiety of phencyclidine (PCP) a series of 1-alkyl-4-phenyl-4-(1-piperidinyl)piperidines were synthesized. The in vivo assays in mice and EEG in rabbits indicated that the presence of a second basic center in the molecule resulted in a loss of PCP-like activity. The new compounds were devoid of analgesic activity.
CT Check Tags: Animal; Male
Anticonvulsants: CS, chemical synthesis
Brain: PH, physiology
Chemistry
Electroencephalography
Electrophysiology
Lethal Dose 50
Mice
Molecular Conformation
Motor Activity: DE, drug effects
*Phencyclidine: AA, analogs & derivatives
Phencyclidine: CS, chemical synthesis
Phencyclidine: PD, pharmacology
Potentiometry
Rabbits
Structure-Activity Relationship
RN 77-10-1 (Phencyclidine)
CN 0 (Anticonvulsants)

This Page Blank (uspto)

L4 ANSWER 1 OF 1 MEDLINE
AN ***92277287*** MEDLINE
DN 92277287 PubMed ID: 1350622
TI Opioid properties of some isomeric derivatives of phencyclidine.
AU Casy A F; Dewar G H; al-Deeb O A
CS School of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath, Claverton Down,
UK.
SO JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, (1992 Jan) 44 (1) 19-23.
Journal code: JNR; 0376363. ISSN: 0022-3573.
CY ENGLAND: United Kingdom
DT Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)
LA English
FS Priority Journals
EM 199207
ED Entered STN: 19920710
Last Updated on STN: 19970203
Entered Medline: 19920701
AB The phencyclidine analogues (+/-)-alpha-, (+/-)-beta-, and (+)-alpha- and
and (-)-alpha-4-hydroxy-3-methyl-4-phenyl-1-(1-
phenylcyclohexyl)piperidine, all with known relative and absolute
stereochemistry, have been prepared, and their analgesic potencies related
to corresponding prodines. In contrast to the prodines, the
(+/-)-alpha-phencyclidine analogue was a more potent analgesic than its
diastereoisomer, while in agreement with observations in the prodine
series, the 3R,4S-alpha-enantiomer displayed substantially greater potency
than its mirror image form.
CT Check Tags: Animal; In Vitro; Male
*Analgesics: PD, pharmacology
Magnetic Resonance Spectroscopy
Mice
Morphine: PD, pharmacology
Muscle Contraction: DE, drug effects
Muscle, Smooth: DE, drug effects
*Narcotics: PD, pharmacology
Pain Measurement
*Phencyclidine: AA, analogs & derivatives
Phencyclidine: CH, chemistry
*Phencyclidine: PD, pharmacology
Rats
Stereoisomerism
Vas Deferens: DE, drug effects
RN 57-27-2 (Morphine); 77-10-1 (Phencyclidine)
CN 0 (Analgesics); 0 (Narcotics)

This Page Blank (uspto)

L3 ANSWER 1 OF 1 MEDLINE
AN ***95118415*** MEDLINE
DN 95118415 PubMed ID: 7818589
TI Synthesis and analgesic activity of new phencyclidine derivatives.
AU al-Deeb O A
CS Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, King Saud
University, Riyadh, Saudi Arabia.
SO ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, (1994 Oct) 44 (10) 1141-4.
Journal code: 91U; 0372660. ISSN: 0004-4172.
CY GERMANY: Germany, Federal Republic of
DT Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)
LA English
FS Priority Journals
EM 199502
ED Entered STN: 19950217
Last Updated on STN: 19950217
Entered Medline: 19950206
AB New phencyclidine derivatives having structural similarities with the well
known 4-phenylpiperidine narcotic analgesics were synthesized
characterized and their anti-nociceptive activity tested in mice by the
hot-plate and tail-flick tests. Structure-activity relationships for these
compounds further point to the importance of a second aryl moiety at
position 4 of the piperidine ring of phencyclidine. In addition, the
presence of a hydroxyl group in close proximate to the lipophilic moiety
is vital for analgesic activity.
CT Check Tags: Animal; Female; Male; Support, Non-U.S. Gov't
Analgesics: AI, antagonists & inhibitors
*Analgesics: CS, chemical synthesis
*Analgesics: PD, pharmacology
Heat
Mice
Morphine: PD, pharmacology
Naloxone: PD, pharmacology
Pain Measurement: DE, drug effects
*Phencyclidine: AA, analogs & derivatives
Phencyclidine: CS, chemical synthesis
*Phencyclidine: PD, pharmacology
Reaction Time: DE, drug effects
Structure-Activity Relationship
Substance Withdrawal Syndrome: PX, psychology
RN 465-65-6 (Naloxone); 57-27-2 (Morphine); 77-10-1 (Phencyclidine)
CN 0 (Analgesics)

This Page Blank (uspto)